

BAB 1

PENDAHULUAN

Semakin meningkatnya arus globalisasi disegala bidang, telah banyak membawa perubahan pada perilaku dan gaya hidup masyarakat. Perubahan tersebut tanpa disadari memberi pengaruh terhadap terjadinya transisi epidemiologi dengan meningkatnya kasus-kasus tidak menular, seperti gangguan jiwa atau mental. Untuk mengatasi hal tersebut, pada umumnya penderita gangguan jiwa atau mental diobati dengan obat-obat penekan syaraf pusat, yaitu senyawa yang dapat menghambat aktivitas system syaraf pusat. Namun, golongan obat tersebut memiliki berbagai efek samping mulai dari yang ringan sampai yang berat seperti rasa kantuk, kesadaran, koma, bahkan kematian (Ganiswara, 1995). Oleh karena itu, dibutuhkan usaha untuk mengembangkan obat penekan syaraf pusat baru untuk mengatasi hal tersebut diatas. Penemuan obat tersebut bertujuan untuk pengobatan suatu jenis penyakit tertentu, meningkatkan aktivitas obat, menurunkan toksisitas dan meningkatkan selektivitas obat.

Pada penelitian ini akan disintesis senyawa turunan tiourea. Turunan tiourea ini adalah senyawa yang berpotensi untuk pengobatan yang berkhasiat menekan susunan saraf pusat, antituberkulosa, antimikroba (Kachhadia, 2004) dan insektisida (Xu *et al*, 2003). Berdasarkan perkembangan ilmu pengetahuan, obat dapat dikembangkan dengan modifikasi struktur. Dengan modifikasi struktur obat dari senyawa induk dapat menyebabkan terjadinya perubahan terhadap sifat fisika kimia senyawa dan aktivitas biologisnya berdasarkan pemilihan gugus yang ditambah dalam struktur obat (Susilowati & Siswandono, 1998). Seperti penelitian yang telah dilakukan oleh Basuki (2006), modifikasi senyawa penekan sistem saraf pusat yaitu senyawa benzoilurea menjadi

benzoiltiourea didasarkan pada adanya peningkatan aktivitas pada obat sedatif-hipnotik yaitu thiopental, akibat penggantian atom oksigen pada atom C2 dari strukturnya (C~) dengan atom sulfur (C=S) yang menyebabkan awal kerja obat menjadi lebih cepat. Oleh karena itu, pada penelitian ini akan dilakukan modifikasi struktur turunan 2-kloro benzoiltiourea, sintesis ini didapat dari reaksi amoniumtiosianat dan 2-kloro benzoilklorida yang menghasilkan 2-kloro benzoiltiosianat (Xu *et al.*, 2003).

Sintesis dapat dilakukan dengan berbagai metode seperti menggunakan metode pemanasan dan tanpa pemanasan. Metode tanpa pemanasan telah digunakan untuk mensintesis senyawa N-(3-kloro-4-fluorofenil)-N'-(2,4,5-trifluoro-3-metoksibenzoil)tiourea dengan cara pengadukkan selama 8-12 jam pada suhu kamar, dan didapat persentase hasil sebesar 64% (Xu *et al.*, 2003). Metode pemanasan bisa dilakukan dengan metode konvensional dengan cara pemanasan dan metode gelombang mikro yang menggunakan *microwave*. Sintesis senyawa N-(2,4-diklorobenzoil)tiourea berdasarkan metode sintesis senyawa benzoiltiourea (Suzana *et al.*, 2004), menggunakan piridin dan pelarut aseton dan dilakukan pemanasan 100 °C selama 2,5 jam untuk menyempurnakan reaksi memberikan persentase hasil sebesar 61.54% (Basuki, 2006).

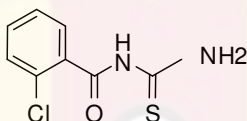
Pada metode pemanasan yang menggunakan gelombang mikro telah digunakan untuk mensintesis senyawa N-fenil-N'-benzoiltiourea dan persentase hasil sebesar $71,45\% \pm 7,11\%$ dengan irradiasi gelombang mikro yang paling optimal yaitu pada daya 110 watt selama 30 detik menggunakan *microwave* (Firdausi, 2007). Prinsip dasar dari *microwave* adalah efisiensi dalam memanaskan material (campuran reaksi) dengan menggunakan efek panas gelombang elektromagnetik dengan frekuensi super tinggi (*Super High Frequency*, SHF), yaitu diatas 3 GHz (3×10^9 Hz) yang dapat membuat putaran molekul air terdorong, sehingga terjadinya

tabrakan antar molekul kemudian akhirnya memanaskan, melalui perpindahan energi panas yang disebabkan oleh pergerakan molekul-molekul, perpindahan energi ini dapat terjadi dengan tiga cara berbeda, yaitu adanya perpindahan panas dari yang bersuhu tinggi sampai yang bersuhu rendah apabila memiliki kontak langsung disebut konduksi, adanya kontak langsung dengan sumber panas atau disebut juga dengan konveksi, adanya gelombang elektromagnetik yang membuat molekul-molekul air bergerak disebut dengan radiasi (Febrian, 2008).

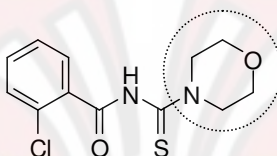
Iradiasi *microwave* dapat memicu timbulnya panas dengan melalui dua mekanisme, yaitu: polarisasi dipolar dan konduksi ionik. Dimana dipol dari suatu pelarut polar akan terlibat dalam memberikan efek polarisasi, sementara muatan ion timbul dari efek konduksi ionik (Febrian, 2008). Walaupun, penggunaan metode gelombang mikro ini membutuhkan waktu reaksi dan daya yang sesuai agar didapat hasil reaksi yang diinginkan dengan persentase hasil yang besar dan kemurnian yang tinggi. Namun, Metode gelombang mikro ini juga telah terbukti dapat meningkatkan kemurnian produk hasil, mempertinggi persentase hasil, mempersingkat waktu reaksi, mengurangi produk samping, meningkatkan persen hasil dan meningkatkan keterulungan dan pemurnian yang mudah serta ramah lingkungan (Firdausi, 2007; Rudyanto, 2008). Berdasarkan penelitian terdahulu oleh Khotimah (2007), diketahui bahwa kondisi optimal dengan bahan awal 2-kloro benzoilklorida adalah pada daya 110 watt selama 50 detik.

Dari hal tersebut diatas, maka penelitian ini diharapkan dapat menghasilkan senyawa N-2-klorobenzoiltiourea, 2-kloro-N-(morfolin-4-karbonotiol)benzamida dan 2-kloro-N-(piperazin-1-karbonotiol)benzamida dengan bahan awal 2-kloro-benzoilklorida, ammoniumtiosianat, amonia,

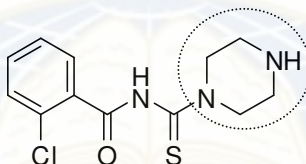
morfolin dan piperazin dengan metode gelombang mikro. Senyawa yang akan dihasilkan digambar sebagai berikut:



Gambar 1.1. Senyawa N-2-klorobenzoiltiourea (senyawa 1).



Gambar 1.2. Senyawa 2-kloro-N-(morfolin-4- karbonotiol)benzamida (senyawa 2).



Gambar 1.3. Senyawa 2-kloro-N-(piperazin-1-karbonotiol)benzamida (senyawa 3).

Sintesis senyawa tersebut terdiri dari dua tahap yaitu tahap substitusi nukleofilik dan adisi nukleofilik. Tahap pertama adalah reaksi substitusi nukleofilik ammoniumtiosianat dengan 2-klorobenzoilklorida yang menghasilkan 2-klorobenzoil isotiosianat. Tahap kedua adalah reaksi adisi nukleofilik antara benzoil isosianat dengan amonia sehingga menghasilkan N-2-klorobenzoiltiourea (senyawa 1). Senyawa 2-kloro-N-(morfolin-4-karbonotiol)benzamida (senyawa 2) diperoleh dari dua tahap reaksi yang sama, dengan penambahan morfolin sebagai pengganti amonia dalam reaksi adisi nukleofilik pada sintesis N-2-klorobenzoiltiourea dan pada tahapan yang sama dengan penambahan piperazin sebagai pengganti amonia akan

menghasilkan senyawa 2-kloro-N-(piperazin-1-karbonotiol)benzamida (senyawa 3).

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh penambahan morfolin dan piperazin dilihat pada kondisi optimum yang diketahui melalui persentase hasil sintesis dan membandingkan rendemen hasil senyawa 2 dan senyawa 3 terhadap senyawa N-2-benzoiltiourea dengan kondisi serta metode yang sama. Hasil sintesis kemudian diuji kemurniaannya dengan metode kromatografi lapis tipis (KLT) dan penentuan titik lebur, sedangkan untuk identifikasi strukturnya ditentukan dengan spektrofotometri UV, Spektrofotometri inframerah (IR), dan spektrofotometer hidrogen resonansi magnet inti (H-RMI).

Berdasarkan uraian latar belakang di atas, maka dapat dirumuskan masalah pada penelitian ini yaitu:

1. Apakah N-2-klorobenzoiltiourea dapat disintesis dengan bahan awal 2-klorobenzoilklorida, ammonium tiosianat, dan amonia dengan gelombang mikro ?
2. Apakah 2-kloro-N-(morfolin-4-karbonotiol)benzamida dapat disintesis dengan bahan awal 2-klorobenzoilklorida, ammonium tiosianat dan morfolin dengan metode gelombang mikro ?
3. Bagaimana pengaruh penambahan morfolin terhadap persentase hasil sintesis 2-kloro-N-(morfolin-4-karbonotiol)benzamida yang dibanding-kan dengan presentase hasil sintesis N-2-kloro benzoiltiourea ?
4. Apakah 2-kloro-N-(piperazin-1-karbonotiol)benzamida dapat disintesis dengan bahan awal 2-klorobenzoiltiourea, ammonium tiosianat, dan piperazin dengan metode gelombang mikro ?
5. Bagaimana pengaruh penambahan piperazin terhadap persentase hasil sintesis 2-kloro-N-(piperazin-1-karbonotiol)benzamida yang

dibanding-kan dengan persentase hasil sintesis N-2-kloro benzoiltiurea ?

Berdasarkan perumusan masalah di atas, maka di bawah ini diuraikan yang menjadi tujuan penelitian yaitu:

1. Melakukan sintesis senyawa N-2-klorobenzoiltiurea dengan bahan awal 2-klorobenzoilklorida, ammonium tiosianat, amonia dengan metode gelombang mikro.
2. Melakukan sintesis senyawa 2-kloro-N-(morfolin-4-karbonotiol) benzamida dengan bahan awal 2-klorobenzoilklorida, amonia, dan morfolin dengan metode gelombang mikro.
3. Melakukan sintesis senyawa 2-kloro-N-(piperazin-1-karbonotiol) benzamida dengan bahan awal 2-klorobenzoil klorida, amonia, dan piperazin dengan gelombang mikro.
4. Mengetahui pengaruh penambahan morfolin terhadap persentase hasil sintesis 2-kloro-N-(morfolin-4-carbonotiol)benzamida.
5. Mengetahui pengaruh penambahan piperazin terhadap persentase hasil sintesis 2-kloro-N-(piperazin-1-karbonotiol)benzamide.

Berikut ini merupakan hipotesis dari penelitian yang dilakukan:

1. Senyawa N-2-klorobenzoiltiurea dapat disintesis dari penambahan senyawa amonia dengan hasil reaksi antara 2-kloro benzoilklorida dan ammoniumtiosianat.
2. Senyawa 2-kloro-N-(morfolin-4-karbonotiol)benzamida dapat disintesis dari penambahan senyawa morfolin pada hasil reaksi antara 2-kloro-benzoil klorida dan ammoniumtiosianat.
3. Senyawa 2-kloro-N-(piperazin-1-karbonotiol)benzamida dapat disintesis dari penambahan senyawa piperazin pada hasil reaksi antara 2-kloro benzoil klorida dan ammoniumtiosianat.

Penelitian ini bermanfaat agar dapat memberikan informasi dan dasar bagi penelitian selanjutnya dalam bidang sintesis untuk mendapatkan senyawa 2-kloro-N-(morfolin-4-karbonotiol)benzamida dan 2-kloro-N-(piperazin-1-karbonotiol)benzamida dalam jumlah besar sebagai bahan dasar untuk sintesis senyawa turunan N-2-klorobenzoiltiourea melalui gelombang mikro yang dapat dikembangkan sebagai obat baru yang berkhasiat menekan susunan syaraf pusat.

